世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開

(51) 国際特許分類6		(11) 国際公開番号
A61K 47/48	A1	WO 9609073A1
		(43) 国際公開日 28年03月96(28日03.96)

(21) 国際出願番号 PCT/JP95/00909
(22) 国際出願日 1995年5月12日(12.05.95)

(30) 優先権データ
特願平6/254872 1994年9月24日(24.09.94) JP

(71) 出願人；および
(72) 発明者
由井伸彦(YUI, Nobuhiko)[JP/JP]
〒923-12 石川県能美郡辰口町大口ノ1-1
大学宿舎A-11 Ishikawa, (JP)
(74) 代理人
弁理士 稲木次之, 外(INAGI, Tsugiyuki et al.)
〒102 東京都千代田区麹町四丁目1番地
西脇ビル6階 Tokyo, (JP)

(81) 指定国
AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, KG, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(KE, MW, SD, SZ, UG).

添付公開書類 国際調査報告書

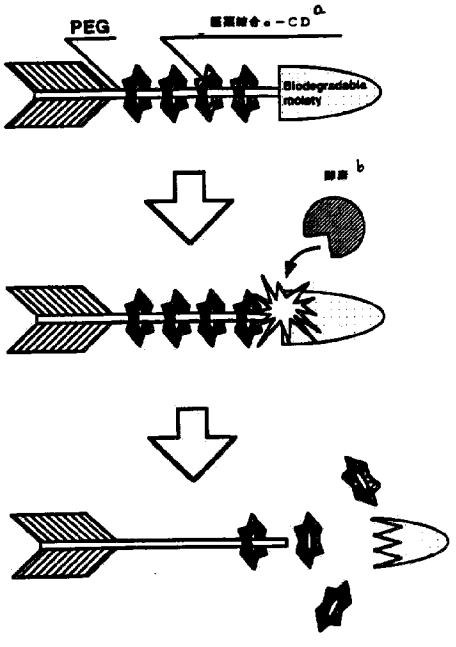
(54) **Title** : BIODEGRADABLE MEDICINAL POLYMER ASSEMBLY WITH SUPERMOLECULAR STRUCTURE

(54) 発明の名称 超分子構造の生体内分解性医薬高分子集合体

(57) Abstract

A highly water-soluble polymer having arbitrarily controllable drug-carrying capacity and drug-releasing characteristics and serving as a novel drug carrier widely applicable *in vivo*; and a biodegradable medicinal polymer assembly having a supermolecular structure and being capable of releasing a drug in response to a specific biodegradation occurring in each disease. The assembly comprises a number of drug-carrying cyclic compounds prepared by binding a drug to α, β or γ-cyclodextrin, a linear polymer penetrating through the hollows of the cyclic compounds, and biodegradable moieties bonded to both ends of the polymer.

a ... Drug-carrying α-CD
b ... Enzyme
c ... Schematic view of the process of release of drug (α-CD) from biodegradable polymer with supermolecular structure



c
超分子構造の生体内分解性高分子から医薬品（α－CD）が放出される過程を表した模式図

（５７）要約

本発明は、生体内の広範囲で適用できる新規な薬物担体として、薬物担持量及び薬物放出特性を任意に設定できる水溶性の高い高分子や疾患時の特異的な生体内分解に応答して薬物を放出することのできる超分子構造の生体内分解性医薬高分子集合体を提供するものであり、薬物をα，β又はγーシクロデキストリンと結合させた複数の薬物結合環状化合物と、該環状化合物の空洞を貫通させた直鎖状高分子化合物と、この直鎖状高分子化合物の両端部に結合させた生体内分解性部位とからなる超分子構造の生体内分解性医薬高分子集合体とした。

情報としての用途のみ
ＰＣＴに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にＰＣＴ加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BF	ブルギナ・ファソ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SK	スロヴァキア共和国
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	TD	チャード
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MW	マラウイ	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴー	IT	イタリー	MX	メキシコ	TR	トルコ
CH	スイス	JP	日本	NE	ニジェール	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NL	オランダ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	UG	ウガンダ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュー・ジーランド	US	米国
CZ	チェッコ共和国	KR	大韓民国	PL	ポーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン			VN	ヴィェトナム
		LI	リヒテンシュタイン				

超分子構造の生体内分解性医薬高分子集合体

技術分野

本発明は、生体内に存在する酵素の働きにより高分子集合体結合が、分解される性質を持った超分子構造の生体内分解性医薬高分子集合体に関するものである。

背景技術

従来より使用されている生体内分解性高分子としては、薬物を共有結合やイオン結合で担持させた細胞や組織内に薬物を効果的に運搬するように設計された親水性・水溶性高分子や、材料中に溶解或いは分散させた薬物を材料の生体内分解により徐放する疎水性高分子材料が研究され知られている。

しかしながら前者の場合は、生体内に投与した場合に、目的とする細胞や組織内での酵素分解等により、高分子鎖に結合させた薬物が個々に離脱するように設計されているために高分子への薬物の担持率向上や薬物の安定性改善、薬物の標的指向性獲得が課題とされており、薬物結合量を増加させた場合に高分子鎖自身の溶解性が低下したり、酵素の分解性基への接近が立体的に障害されて生体内分解性が事実上低下していた。一方薬物と高分子鎖との結合においては、合成上容易であり、かつ薬物の失活しない方法を選択することが望まれるが、そうした結合様式においては、適切な生体内分解性が必要とされる。そのため高分子医薬においては、薬物と高分子との結合方法の選択に多くの設計上の問題点を抱えていた。

後者の場合は、材料自身の分解によって材料中に溶解類は分散した薬物が放出されるように設計されている。ここでは分解律速な薬物放出性を獲得するには材料中の薬物拡散を制御して非分解時の薬物漏出を回避すると共に、材料の生体内分解性を制御して、材料の加水分解を表面に限定することが不可欠であった。

通常、材料の生体内分解は酵素的あるいは非酵素的加水分解によっているので、材料中への水の侵入速度と加水分解速度とを制御する立場から、結果として材料

として材料自身を疎水性にして水の侵入速度を制限すると共に生体内分解性基の加水分解性を高くして分解速度を上げざるを得なかった。このことは、製剤としての保存安定性の低下や材料の生体適合性の低下をもたらし、製品化や適用部位に制限をもたらすこととなっていた。

このように従来技術では薬物と高分子鎖との結合の分解・解離性あるいは材料からの薬物放出性を必要な時に必要な部位で必要な量のみに制御することは事実上不可能であった。こうした背景のもとに、広範囲に適用できる新規な薬物担体として、薬物担持量及び薬物放出特性を任意に設定できる水溶性の高い高分子や、疾患時の特異的な生体内分解に応答して薬物を放出する親水性ゲル（ヒドロゲル）の設計が強く望まれていた。

そこで本発明は、かかる従来の生体内分解性高分子の問題点に鑑みなされたもので、放出部位まで多量の薬物を高効率かつ安定に運搬することができ、疾患時に薬物を細胞内あるいは組織内で非線形（パルス形）に放出できるように設計された超分子構造の生体内分解性医薬高分子集合体を提供することを目的とする。

発明の開示

従来の薬物結合高分子や薬物徐放材料とは異なり、薬物が高分子鎖に結合したり材料中に溶解あるいは分散しているのではなく、薬物を高分子集合体の形成によって保持させていることが特徴である。

すなわち薬物をα，β，γーシクロデキストリンと結合させた複数の薬物結合環状化合物と、該環状化合物の空洞を貫通させた直鎖状高分子化合物と、この直鎖状高分子化合物の両端部に結合させた生体内分解性部位とからなる超分子構造の生体内分解性医薬高分子集合体により本目的を達成する。

薬物をα，β，γーシクロデキストリンと結合させた複数の薬物結合環状化合物としては、マイトマイシンCーシクロデキストリン結合体、分子量の比較的小さいペプチド性医薬品とシクロデキストリンの結合体等が考えられる。

また、医薬品と結合体を形成するα，β又はγーシクロデキストリンとこれらのシクロデキストリンの空隙を貫通するポリマーとの関係は、既に大阪大学の原

田博士の研究（表面談話会・コロイド懇話会1994年Vol.32No.2）により、以下のようなポリマーが貫通可能であることが指摘されている。

1）α－シクロデキストリンの場合

ポリエチレングリコール

2）β－シクロデキストリンの場合

ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリイソブチレン

3）γ－シクロデイストリンの場合

ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリイソブチレン、ポリメチルビニルエーテル

そして、末端にかさ高い基例えば2,4-ジニトロフェニル基、3,6-ジニトロベンゾイル基が結合していると貫通しえないので、末端にはメチル基、メトキシ基、アミン基等の小さな官能基を結合させたものを用いる。

尚、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリイソブチレンあるいはこれらのブロック共重合体の平均分子量が２００～５０００で、望ましくは４００～２０００である。

直鎖状高分子化合物の両端部に結合させる生体内分解性部位としては、繰返し単位が１～５であり、構成アミノ酸としてアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グリシン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン、リシン、アルギニン、ヒスチジンのいずれか単独若しくは複数からなるオリゴペプチド鎖、あるいは繰返し単位が１～５であり、構成多糖としてデキストラン、ヒアルロン酸、キチン、キトサン、アルギン酸、コンドロイチン硫酸、デンプン、プルランからなるオリゴ糖鎖を有する部位を用いるのが好ましい。

シクロデキストリンに結合させる薬物は、立体障害により酵素分解を受けにくい単鎖のエステル結合又はウレタン結合で構成することが望ましい。

シクロデキストリンと結合させる薬物は、ペプチド性医薬品やマイトマイシンＣ等がある。

本発明にかかる生体内分解性医薬高分子集合体は、薬物が高分子鎖に結合したり材料中に溶解あるいは分散しているのではなく、薬物を高分子集合体の形成により保持させているのが特徴である。そのため本発明にかかる生体内分解性医薬高分子集合体では、薬物放出性は薬物－高分子結合の個々の分解によりなされるのではなく、生体内分解性医薬高分子集合体の一部位の生体内分解により集合体全体の解離によって制御している。すなわち、担持された薬物は高分子鎖とはいかなる結合もしていないので、集合体の分解性部位での分解により薬物を一時に放出させることもでき、疾患時のみに薬物を集中的に放出させることが可能である。更には生体内分解性部位の分解速度と薬物部位の集合体からの脱離速度及び集合体当たりの薬物保持量とを制御することにより非線形（パルス型）な薬物放出特性を作り出すことができる。

さらに本発明の高分子集合体は、薬物の結合による高分子鎖の溶解性の低下の問題や、薬物の結合様式の選択や、生体内分解部位の設計をそれぞれ独立に解決することができる利点を有する。また本発明にかかる生体内分解性医薬高分子集合体末端の生体内分解部位を適当な架橋剤等により架橋させて親水性ゲル（ヒドロゲル）にすることが可能であり、非分解時の薬物漏出のない真に分解に応答した薬物放出となる。

図面の簡単な説明

第１図は、超分子構造の生体内分解性高分子のゲル浸透クロマトグラフィー分析結果を示すグラフであり、第２図は超分子構造の生体内分解性高分子から放出されるα－シクロデキストリン結合体と時間の関係を示すグラフであり、第３図は超分子構造の生体内分解性高分子から医薬品が放出される関係を表した模式図である。

発明を実施するための最良の状態

本発明を以下に実施例に従って詳細に説明する。

実施例－１

以下に示す工程Ａ～Ｄを経て本発明の実施例を作成した。

Ａ）ロタキサンの調整

医薬品（マイトマイシンC）とα－シクロデキストリンの結合体の飽和水溶液中に両末端アミンのポリエチレングリコール（ＰＥＧ－ＢＡ、Ｍｎ＝１２００）水溶液（10wt.%）を滴下・撹拌し、白色沈殿物を得た（ロタキサン）。

B）ロタキサン両末端へのL-Phe導入

過剰量のＮ末端保護L-フェニルアラニン（Z-L-Phe）（3.38mmol）をジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）中に溶解し、トリエチルアミン（3.72mmol）、塩酸-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（3.72mmol）を加え０℃で６時間撹拌した後に、ロタキサン・ジメチルホルムアルデヒド懸濁液（0.169mmol）を加えて室温にて２日間反応させた。

C）Z-L-Pheロタキサンからの保護基（Ｚ基）の除去

次に合成物両末端のＺ基を除去するために、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）中に反応混合物（２mmol）とパラジウムーカーボン（10wt.%）とを加え、水素雰囲気下で接触還元を行った。反応は$Ba(OH)_2$の濁りの消失をもって終了した。

D）L-Phe-ロタキサンの精製

得られた合成物は、溶媒にジメチルスルホキシド、担体にセファデックスG-25(Shephadex G-25)を用いたゲル浸透クロマトグラフィー(ＧＰＣ)により精製した。

Ｅ－１）構造の確認

得られた精製物の構造について赤外線分光分析（ＩＲ）及び核磁気共鳴（炭素及び水素）（NMR）測定により確認した。

Ｅ－２）結果及び考察

その結果精製した生体内分解性医薬高分子集合体のＧＰＣでは、原料であるポリエチレングリコールーＢＡ、医薬品とα－シクロデキストリンの結合体（以下α－ＣＤと呼ぶ）のいずれよりも高分子量側に新たなピークが認められた（第１

図参照）。

この時の赤外線分光分析（ＩＲ）及び核磁気共鳴（炭素及び水素）（ＮＭＲ）の測定結果と併せ設計通りの超分子構造高分子（L-Phe-ロタキサン）の合成を確認した。

Ｆ－１）生体内分解性の分析

精製されたL-Phe-ロタキサンをパパイン緩衝溶液（5mMクエン酸、58mMのNa_2HPO_4、2mMEDTA、10mMのメルカプトエタノール、pH7.1)(20unit/ml)中に溶解し、(20wt.%)、37℃(体温相当)にて撹拌した。パパインによるロタキサン末端ペプチド基の酵素分解挙動の解析はＧＰＣにより行い、薬物－α－シクロデキストリン結合体の放出挙動の解析は、1-アニリノ-8-ナフタレンスルホン酸(ＡＮＳ）の螢光強度測定（EX=350.0nm、Em=500.0nm)により行った。

Ｆ－２）結果及び考察

次にこのL-Phe-ロタキサンの末端ペプチド基の酵素による分解とそれに伴うα－ＣＤ放出とを検討したところ、パパイン分解開始後１０時間経過後のＧＰＣにおけるL-Phe-ロタキサンのピークが低分子量側へシフトしていた。この時ＡＮＳの螢光強度変化による解離α－ＣＤの濃度を測定したところ、分解開始約５時間後にはα－ＣＤの濃度がほぼ一定になり、超分子構造高分子からのα－ＣＤの放出が確認された（第２図）。

さらにパパイン非存在下で同様の実験を行ったところ、ＡＮＳ螢光が見られなかった（第２図）。これらのことから合成した生体内分解性医薬高分子集合体は、その特有の超分子構造によりα－ＣＤを保持しており、パパイン（酵素）により末端L-Phe基の分解に応じてポリエチレングリコール(ＰＥＧ)に貫通していたα－ＣＤが脱離・放出されたものと推定できる。

実施例－２

まず生体(消火器系)内には分解酵素として、各部位毎に以下のようなものが存在する。

a）口腔内

αーアミラーゼ、リンガル　リパーゼ

b）胃

ペプシン、ガストリック　アミラーゼ、ガストリック　リパーゼ

c）小腸

1）膵液

チモトリプシン、トリプシン、パンクレアティック　エラスターゼ、カルボキシペプチターゼ　A、カルボキシペプチターゼB、αーアミラーゼ、パンクレアティック　リパーゼ、コレステロール　エステラーゼ、フォスフォリパーゼA_2

2）刷子縁面(Brush border bound)

αーリミット　デキストリナーゼ、マルターゼ、ラクターゼ、スクラーゼ、アミノオリゴペプチダーゼ、アミノペプチダーゼ、ディペプチダーゼI、ディペプチダーゼIII、ディペプチジル　アミノペプチダーゼIV

3）粘膜細胞質内

ジペプチダーゼ、アミノトリペプチダーゼ、プロライン　ジペプチダーゼ

d）結腸

βーグルクロニダーゼ、βーガラクトシダーゼ、βーグルコシダーゼ、デキストラナーゼ、ユーリアーゼ、アゾレダクターゼ、コラノイルグリシン　ヒドラーゼ、ヒドロキシーステロイド、ヒドロキシコラノイルーデヒドロキシラーゼ、オキシドーリダクダーゼ

これらの酵素のいずれかにより分解可能で、かつポリエチレングリコールと末端で結合可能な部位として検討したところ、繰返し単位が1～5であり、構成アミノ酸としてアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グリシン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン、リシン、アルギニン、ヒスチジンのいずれか単独若しくは複数からなるオリゴペプチド鎖、あるいは繰返し単位が1～5であり、構成多糖としてデキストラン、ヒアルロン酸、キチン、キトサン、アルギン酸、コンドロイチン硫酸、デンプン、プルランからなるオリゴ

糖鎖であることを見出した。

以上のことから本発明の生体内分解性医薬高分子集合体は、前述実施例で鋭意検討したことを踏まえて

（1）医薬品との結合体の形成が可能なシクロデキストリンの種類（α，β，γ）の選択、

（2）そのシクロデキストリン結合体の空洞を貫通する直鎖状高分子の選択及び

（3）治療を目的とする生体内に存在する酵素による分解可能性を有すると共に前記使用するシクロデキストリン結合体の直鎖状高分子からに脱離を防ぐことが可能な末端部位を選択

することにより、適材適所の超分子構造の生体内分解性医薬高分子集合体を製造することができる。

産業上の利用可能性

以上述べたように本発明にかかる超分子構造の生体内分解性医薬高分子集合体は、生体内に存在する酵素の種類に併せて医薬高分子集合体が目的とする部位に到達した時に非線形（パルス型）の薬物放出することができるので、従来技術では不可能であった薬物の投与プログラムの作成が、材料設計により可能となる。

すなわち、疾患の程度だけでなく、生体の薬物感受性リズム等の体内変動を予め考慮した上で、必要とされる薬物投与量を制御した、いわゆる時間薬理学的薬物治療法が可能となる。

その結果、糖尿病や喘息、慢性関節リュウマチなど現在より効果的な治療法が期待されている各種の慢性疾患に対して有効な薬物治療が可能となる。

請求の範囲

請求項１　薬物をα，β又はγーシクロデキストリンと結合させた複数の薬物結合環状化合物と、該環状化合物の空洞を貫通させた直鎖状高分子化合物と、この直鎖状高分子化合物の両端部に結合させた生体内分解性部位とからなる超分子構造の生体内分解性医薬高分子集合体。

請求項２　環状化合物の空洞を貫通させる直鎖状高分子化合物が、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリイソブチレンあるいはこれらのブロック共重合体からなることを特徴とする請求項１記載の超分子構造の生体内分解性医薬高分子集合体。

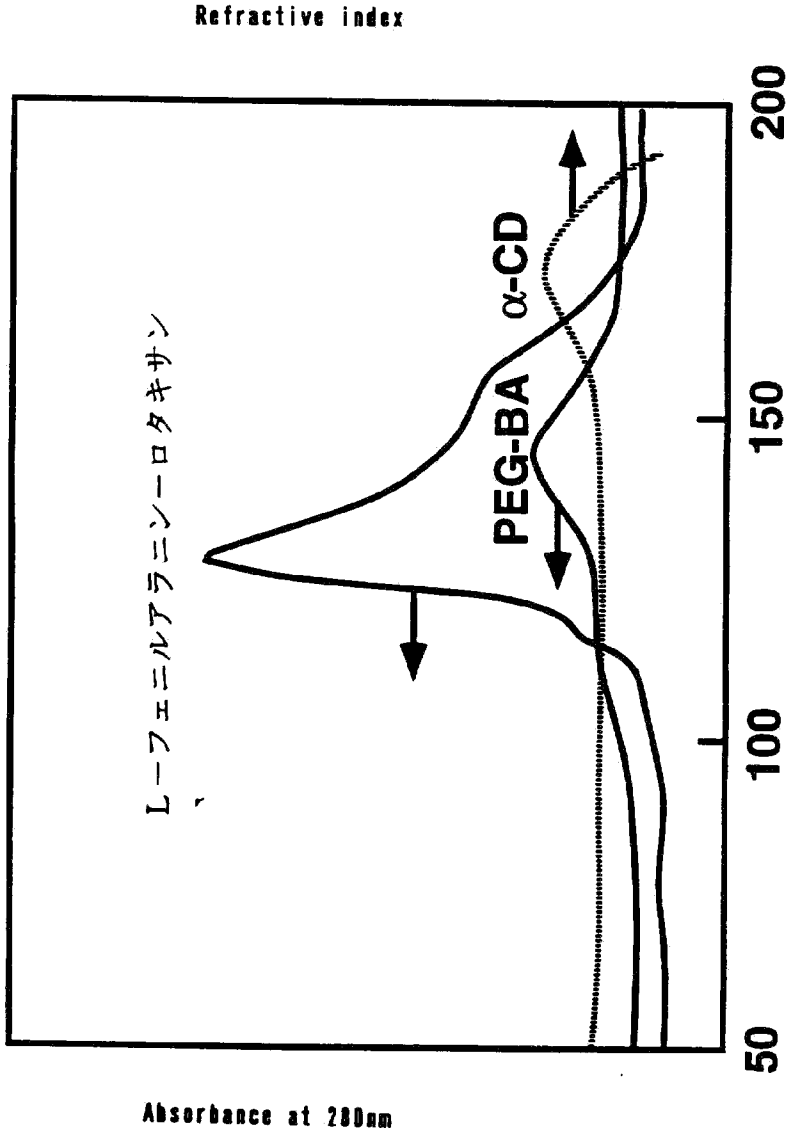
請求項３　直鎖状高分子化合物の両端部に結合させる生体内分解性部位が、繰返し単位が１～５であり、構成アミノ酸としてアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グリシン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン、リシン、アルギニン、ヒスチジンのいずれか単独若しくは複数からなるオリゴペプチド鎖、あるいは繰返し単位が１～５であり、構成多糖としてデキストラン、ヒアルロン酸、キチン、キトサン、アルギン酸、コンドロイチン硫酸、デンプン、プルランからなるオリゴ糖鎖を有する請求項１記載の超分子構造の生体内分解性医薬高分子集合体。

請求項４　ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリイソブチレンあるいはこれらのブロック共重合体の平均分子量が２００～５０００で、望ましくは４００～２０００である請求項２記載の超分子構造の生体内分解性医薬高分子集合体。

請求項５　薬物とシクロデキストリンとの結合が、立体障害により酵素分解を受けにくい単鎖のエステル結合又はウレタン結合で構成されていることを特徴とする請求項１記載の超分子構造の生体内分解性医薬高分子集合体。

請求項６　シクロデキストリンと結合させる薬物がペプチド性医薬品である請求項１記載の超分子構造の生体内分解性医薬高分子集合体。

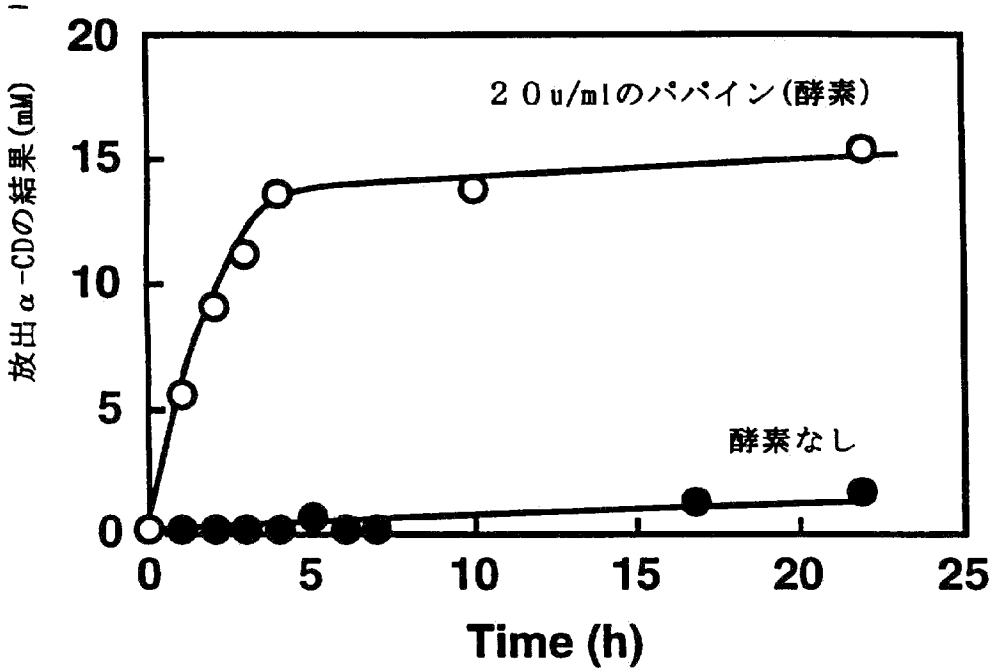
第１図



吸光度（２８０ｎｍ）

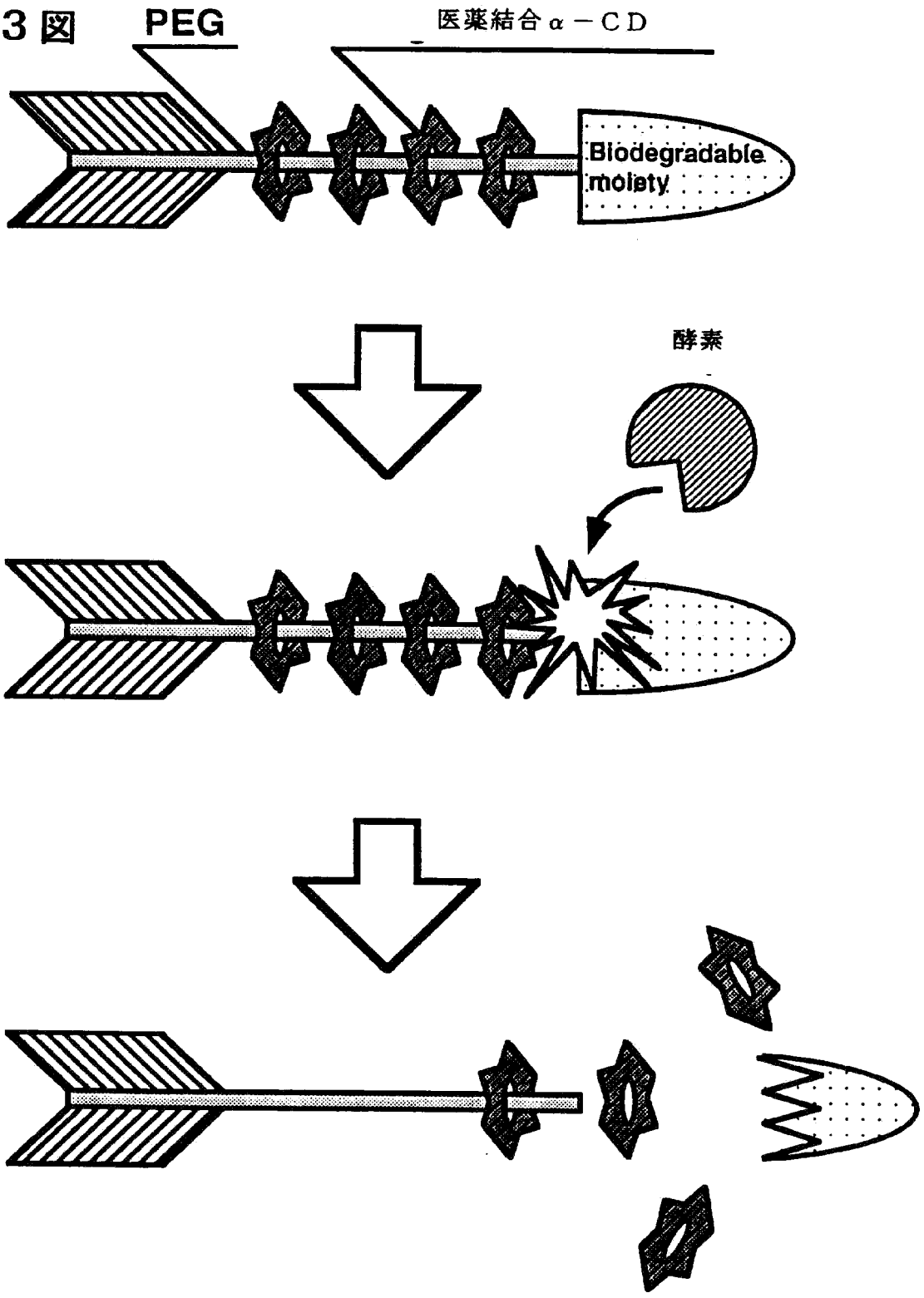
超分子構造の生体内分解性高分子のゲル浸透
クロマトグラフィー分析結果を示すグラフ

第２図



超分子構造の生体内分解性高分子から放出される
α－シクロデキストリン結合体と時間の関係を示すグラフ

第３図



超分子構造の生体内分解性高分子から医薬品（α－ＣＤ）
が放出される関係を表した模式図

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP95/00909

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl^6 A61K47/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl^6 A61K47/48

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 60-112713, A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), June 19, 1985 (19. 06. 85)(Family: none)	1 - 6
A	JP, 60-89418, A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), May 20, 1985 (20. 05. 85)(Family: none)	1 - 6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
June 23, 1995 (23. 06. 95)	July 11, 1995 (11. 07. 95)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

国 際 調 査 報 告

国際出願番号 PCT/JP 95 / 00909

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl⁶ A61K47/48

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl⁶ A61K47/48

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	JP, 60-112713, A（住友化学工業株式会社）, 19. 6月. 1985（19. 06. 85）（ファミリーなし）	1-6
A	JP, 60-89418, A（住友化学工業株式会社）, 20. 5月. 1985（20. 05. 85）（ファミリーなし）	1-6

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
23. 06. 95	11.07.95

名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）
日本国特許庁（ISA/JP） 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	弘實謙二 4C 7433 電話番号 03-3581-1101 内線 3454

様式PCT/ISA/210（第2ページ）（1992年7月）